Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Pathophysiologie und Therapie des adrenogenitalen Syndroms

Kapelari K

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (2), 28-34

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Pathophysiologie und Therapie des adrenogenitalen Syndroms

K. Kapelari

Kurzfassung: Das adrenogenitale Syndrom wird durch autosomal rezessiv vererbte Enzymdefekte der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde verursacht. In rezenten Studien zur Pathophysiologie dieser Erkrankung konnte gezeigt werden, dass neben der seit Langem bekannten Störung der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde auch das Nebennierenmark bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom durch den angeborenen Mangel an Kortisol in seiner Entwicklung gestört ist. Der damit verbundene Mangel an Katecholaminen wird in akuten Stresssituationen und bei schweren Erkrankungen evident.

Seit der Erstbeschreibung von Wilkens et al. in den 1950er-Jahren erfolgt die Therapie des klassischen adrenogenitalen Syndroms durch die Einnahme von Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden. Trotz zahlreicher Verbesserungen in den vergangenen Jahren weisen Patienten mit AGS nach wie vor eine Beeinträchtigung des Wachstums mit einer verminderten Erwachsenengröße und zahlreiche metabolische Probleme auf. Die Balance zwischen ausreichender Substitution zur Suppression der adrenalen Androgenüberproduktion und der Vermeidung einer Übersubstitution mit Glukokortikoiden ist nur schwer zu erzielen. Zahlreiche rezente Studien zur Optimierung der Therapie liefern vielversprechende Ergebnisse, die einer Bestätigung in Langzeitstudien an einem größeren Patientenkollektiv bedürfen.

Eine einzeitige, im Säuglingsalter durchgeführte (feminisierende) Genitoplastik ist aufgrund der geringen Komplikationsrate, kurzen Operationszeit und geringen psychischen Traumatisierung als minimalinvasive „First-line"-Therapie zu empfehlen.

Schlüsselwörter: adrenogenitales Syndrom (AGS), 21-Hydroxylase, CYP 21, Nebenniere

Abstract: Pathophysiology and Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). Congenital adrenal hyperplasia is an autosomally recessive inherited endocrine disorder caused by enzymatic defects of adrenal steroid biosynthesis. As shown in recent studies, several endocrine systems are involved in the pathogenesis of this disease. Besides the well-known impaired function of the adrenal cortex, the structure and function of the adrenal medulla is also severely disturbed due to the lack of endogenous cortisol secretion. The resulting impaired catecholamine secretion gets most evident in case of an acute stress situation, such as febrile illness, severe trauma, and surgical procedures.

Since Wilkens et al first published the successful use of glucocorticoid substitution therapy in patients suffering from adrenal crisis and hyperandrogenemia in 1950, this therapy, along with the substitution of mineralocorticoids, has dramatically reduced morbidity and mortality in patients suffering from CAH. Although this therapy promotes a normal development, improves quality of life, and prolongs life expectancy, patients with congenital adrenal hyperplasia still show impairment of growth, bone maturation, and pubertal development. Moreover, CAH patients face a markedly increased risk of developing a metabolic syndrome later in life. Glucocorticoid therapy has to be carefully monitored to avoid induction of Cushing's syndrome. We will review recent advances in the diagnosis and treatment of CAH caused by 21-OHD deficiency.

One-stage feminizing genitoplasty is recommended in young infants, because of its low complication rates, the short operating time, and the low psychological burden it represents a minimally invasive first-line therapy. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (2): 28–34.**

Key words: CAH, congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase, CYP 21, adrenals

Einleitung

Für die von Cholesterin ausgehende Synthese von Kortisol in der Nebennierenrinde sind 5 enzymatische Schritte erforderlich. Dem adrenogenitalen Syndrom (AGS) liegen autosomal rezessiv vererbte Defekte in einem dieser 5 Enzymschritte der Steroidbiosynthese zugrunde. Mutationen betreffen am häufigsten das CYP21A2-Gen auf Chromosom 6 und führen zu Funktionseinschränkungen der 21-Hydroxylase (21-Hydroxylasedefizienz [21-OHD]; zwischen 92 % und 95 % der AGS-Patienten), gefolgt von jenen im Gen der 11β-Hydroxylase (CYP11B1 auf Chromosom 8), die für ca. 5–8 % verantwortlich zeichnen (11β-Hydroxylasedefizienz [11β-OHD]). 1–2 % werden durch Defekte in einem der 3 verbleibenden enzymatischen Schritte verursacht. Während bei Störungen der ersten 4 enzymatischen Schritte (inkl. der 21-OHD) sowohl die Glukokortikoid- als auch die Mineralokortikoidbiosynthese betroffen ist, ist die Mineralokortikoidbiosynthese bei Defekten der in der Zona fasciculata exprimierten 11β-Hydroxylase nicht unterbrochen, da die in der Zona glomerulosa exprimierte Aldosteronsynthase, kodiert durch das CYP11B2-Gen, neben der 18-Hydroxylase- und der 18-Methyloxidaseaktivität auch 11β-Hydroxylaseaktivität aufweist.

Abhängig vom ethnischen Hintergrund beträgt die Inzidenz der klassischen 21-OHD in Europa ca. 1:15.000. Diese Zahlen können aus den zahlreichen europäischen Neugeborenen-Screeningprogrammen (u. a. Deutschland, Schweiz, Österreich, Frankreich, Holland, Schweden, Spanien, Italien) abgeleitet werden. Es errechnet sich daraus eine Heterozygotenfrequenz von ca. 1:60. Unter dem Begriff der klassischen 21-OHD werden Patienten mit Salzverlust („Salt-wasting"-AGS [sw-AGS]) und jene mit einfach virilisierender Form („Simple virilizing"-AGS [sv-AGS]) zusammengefasst. Nachdem die nicht-klassische 21-OHD („Late-onset"-AGS [lo-AGS]) durch die Screeningprogramme nicht erfasst wird, sind bei dieser Form entsprechend exakte Angaben nicht möglich. Die Prävalenz wird allerdings mit ca. 0,1–0,2 % der kaukasischen Bevölkerung und in Populationen mit höherer Konsanguinität mit 1–2 % deutlich höher angenommen. Bei bis zu 5–10 % der Kinder mit prämaturer Pubarche und 5–

Eingelangt am 11. Jänner 2011; angenommen nach Revision am 30. März 2011; Pre-Publishing Online am 2. Mai 2011

Aus dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Dr. med. Klaus Kapelari, Endokrinologische Ambulanz, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Universitätsklinik für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: klaus.kapelari@i-med.ac.at

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

10 % der Frauen mit Hirsutismus kann ein nicht-klassisches AGS als Ursache gefunden werden [1, 2].

Abhängig von der enzymatischen Restaktivität der 21-Hydroxylase bei verschiedenen Mutationen im CYP21A2-Gen besteht eine gute Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp in Bezug auf den Salzverlust, weniger in Bezug auf das Ausmaß der Virilisierung und somit auch klinisch keine eindeutige Korrelation zwischen der Schwere des Salzverlusts und dem Grad der Virilisierung. Über 100 verschiedene Mutationen im CYP21A2-Gen sind in der Literatur beschrieben, wobei große Deletionen und eine „Splice-site"-Mutation im Intron 2 für ca. 50 % der Allele mit vollständigem Aktivitätsverlust verantwortlich sind. Bei Patienten mit sv-AGS ist am häufigsten eine „Compound"-Heterozygotie mit einem funktionslosen Allel und einer Punktmutation in Codon 172 (Ile172Asn) auf dem zweiten Allel nachweisbar. Eine Punktmutation in Exon 7 (Val281Leu) findet sich in ca. 70 % der Allele, die für ein nicht-klassisches, lo-AGS verantwortlich sind [3].

1950 publizierten Wilkens et al. erstmals den erfolgreichen Einsatz von Kortison bei Patienten mit AGS zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz und der Hyperandrogenämie. Durch diese Behandlung und etwas später die Zugabe eines Mineralokortikoids (9α-Fludrokortison) konnten Morbidität und Mortalität von Patienten mit klassischem AGS entscheidend reduziert und die Lebenserwartung deutlich verlängert werden. Seither wurden zahlreiche Versuche unternommen, die Therapie des AGS besonders im Hinblick auf das Wachstum, die Knochenreifung, die Pubertätsentwicklung und somit die Erwachsenengröße der Patienten zu optimieren. Bis heute jedoch stellt dieses Ziel eine Herausforderung dar. Es erfordert viel Erfahrung in der Therapiesteuerung, um die bestmögliche Balance zwischen ausreichender Substitution mit Glukokortikoiden zur Suppression der Androgene und Vermeidung eines iatrogenen Cushing-Syndroms zu erzielen. In den vergangenen Jahren wurden sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich Verbesserungen erzielt und neue Ansätze erarbeitet.

Die Pränataltherapie des AGS stellt nach internationalen Empfehlungen nach wie vor ein experimentelles Verfahren dar. Sie sollte daher nur an entsprechend spezialisierten bzw. qualifizierten Zentren in einem interdisziplinären Team und ausschließlich im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen [3].

Pathophysiologie

Abhängig von den zugrunde liegenden Enzymdefekten sind beim AGS mehrere endokrine Systeme betroffen. Sowohl bei der 21-OHD als auch bei der 11β-OHD ist die Kortisolbiosynthese der Zona fasciculata der Nebennierenrinde gestört. Der fehlende negative Feedback-Mechanismus von Kortisol führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Kortikotropin (ACTH) und „corticotropin-releasing hormone" (CRH). Dadurch kommt es zu einer bilateralen symmetrischen Hyperplasie der Nebennierenrinde, einer maximalen Stimulation der Steroidbiosynthese und einer Anhäufung von Steroidmetaboliten vor dem jeweiligen Enzymblock (Abb. 1). Konsekutiv erfolgt eine überschießende Produktion von adrenalen Androgenen. Bei weiblichen Feten führt diese Hyperandrogenämie bereits intrauterin zu einer deutlichen Virilisierung des äußeren Genitales bis hin zu einem beinahe männlichen Phänotyp (Prader-Stadien) bei normalem, weiblichem innerem Genitale (Abb. 2).

Der klinische Phänotyp wird bei der 21-OHD von der enzymatischen Restaktivität bei unterschiedlichen Mutationen determiniert. Ein vollständiger Aktivitätsverlust hat auch einen kompletten Mineralokortikoidmangel zur Folge und führt bei unbehandelten Kindern in den ersten 14 Lebenstagen zu lebensbedrohlichen Salzverlustkrisen (sw-AGS). Solche lebensbedrohlichen Nebennierenkrisen können bei Patienten mit sw-AGS auch im weiteren Verlauf unter unzureichender/fehlender Substitution oder in akuten Stresssituationen (z. B. schwere hochfieberhafte Erkrankungen/Operationen) auftreten. Der renale Salzverlust und die Hypovolämie stimulieren die Ausschüttung von ADH und Angiotensin II, die synergis-

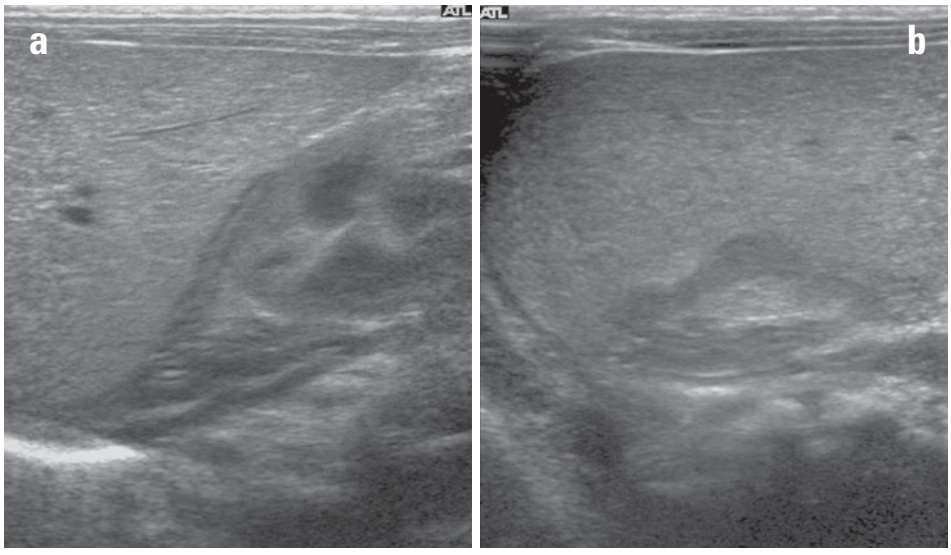

Abbildung 1: Sonographische Darstellung der Nebennierenhyperplasie bei einem männlichen Neugeborenen mit klassischem 21-OHD-AGS. Die Nebennieren stellen sich vergrößert und vermehrt gefältelt dar („zerebriforme Hyperplasie"). Mit freundlicher Genehmigung von Dr. I. Gassner, Kinderklinik Innsbruck.

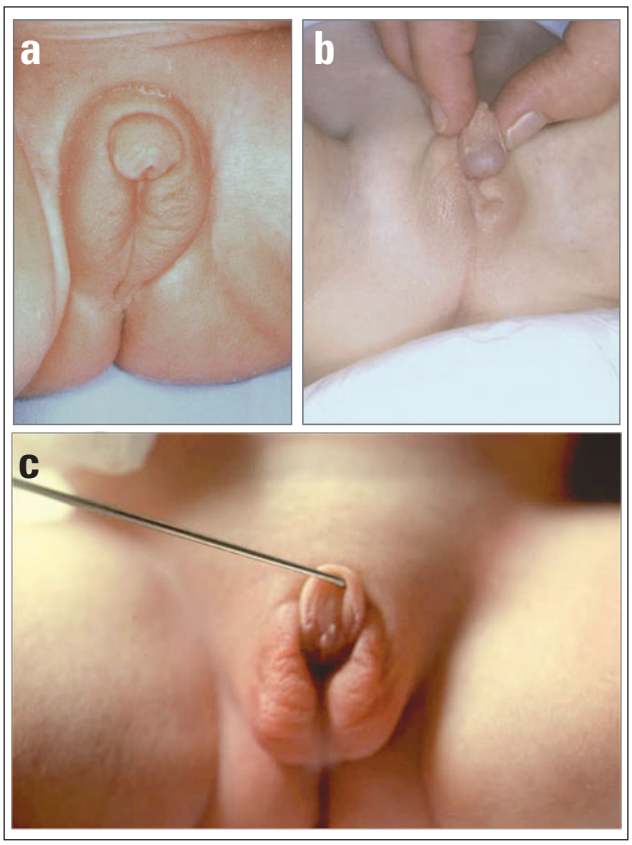

Abbildung 2: Unterschiedliche klinische Phänotypen von weiblichen Neugeborenen mit klassischem 21-OHD-AGS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in der Neugeborenenperiode.

tisch mit CRH zu einer weiteren Stimulation der ACTH-Ausschüttung führen [4].

Eine enzymatische Restaktivität von 1–2 % ist in der Regel ausreichend, um das Auftreten von akuten Salzverlustkrisen, nicht jedoch die intrauterine Virilisierung weiblicher Feten zu verhindern (sv-AGS). Zirka $^{2}/_{3}$ der Patienten mit klassischem AGS weisen einen vollständigen Funktionsverlust der 21-Hydroxylase auf (sw-AGS), ca. $^{1}/_{3}$ eine Restaktivität von 1–2 % (sv-AGS). Einem „nicht-klassischen" (lo-AGS) liegen Mutationen mit bis zu 60 % enzymatischer Restaktivität zugrunde. Sie werden durch das Neugeborenen-Screening in der Regel nicht erfasst [5].

Für die normale Entwicklung des Nebennierenmarks ist das Vorhandensein von Glukokortikoiden bereits intrauterin essenziell. Bei Patienten mit sw-AGS konnten histologisch fassbare Veränderungen des Nebennierenmarks und ein Katecholaminmangel nachgewiesen werden. Glukokortikoide sind darüber hinaus in die Regulation der Katecholaminausschüttung, hauptsächlich von Adrenalin, involviert. Adrenalin bewirkt unter anderem die klinischen Symptome der Hypoglykämie (Zittern, Schwitzen etc.) und spielt eine wichtige Rolle in der Glukosehomöostase über eine Hemmung der Insulinsekretion. Der Mangel an Adrenalin ist somit für die Neigung zu asymptomatischen Hypoglykämien von Patienten mit sw-AGS, besonders in akuten Stresssituationen, bei hochfieberhaften Infekten oder bei gesteigerter körperlicher Aktivität, mit verantwortlich [6, 7].

Hyperandrogenämie und Adrenalinmangel führen zu einem Hyperinsulinismus, einer Insulinresistenz und einer Hyperleptinämie. Die erhöhten Plasmaspiegel von Insulin und Leptin stimulieren zusätzlich die Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde und den Ovarien und führen bei weiblichen Betroffenen zur Entwicklung polyzystischer Ovarien (PCO; bis zu 76 % der Patientinnen nach eingetretener Menarche). Besonders präpubertäre Patienten mit AGS sind zudem vermehrt adipös im Vergleich zur Normalbevölkerung. Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Kombination von Glukokortikoidmangel, Hyperandrogenämie und Katecholaminmangel Patienten mit AGS einem deutlich erhöhten Risiko aussetzt, ein metabolisches Syndrom mit entsprechenden kardiovaskulären Komplikationen zu entwickeln [5].

Diagnostik

Der Leitmetabolit in der Diagnostik der 21-OHD ist 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP). In vielen Ländern wird die Diagnose des klassischen 21-OHD heute im Neugeborenen-Screening gestellt, wobei unterschiedliche Messmethoden verwendet werden. Ein 17-OHP-Wert bei einem Termingeborenen am 3. Lebenstag von > 242 nmol/l (> 80 ng/ml) wird als diagnostisch für ein klassisches 21-OHD-AGS angenommen [6]. Aufgrund der geringen Spezifität der verwendeten Antikörper und der Kreuzreaktivität mit verschiedenen Steroidmetaboliten werden im Neugeborenen-Screening jedoch häufig überhöhte 17-OHP-Werte nachgewiesen, besonders bei Frühgeborenen aufgrund einer verminderten 11-Hydroxylaseaktivität und bei kritisch kranken Neugeborenen (falsch-positives Screening). Zahlreiche Anstrengungen wurden daher in der jüngeren Vergangenheit unternommen, die Spezifität und Sensitivität der Screeningprogramme zu verbessern. Neben gewichtsbezogenen Cut-off-Werten werden in den meisten europäischen Ländern differenzierte Grenzwerte für verschiedene Gestationsalter angewendet. Interessanterweise verwenden Länder, die die gleiche Methode im Screening einsetzen, unterschiedliche Cut-off-Werte. Die weltweit hohe Anzahl falsch-positiver Befunde im Screening führt zur Verunsicherung von Ärzten und Eltern gesunder Kinder und stellt zudem ein erhebliches Kostenproblem dar. Durch die Erstellung von Steroidprofilen unter Verwendung der Tandem-Massenspektrometrie und die Berechnung der Verhältnisse der einzelnen Metaboliten zueinander im Falle eines positiven Screenings können falsch-positive Screeningbefunde identifiziert und somit Sensitivität und Spezifität auf bis zu 100 % erhöht werden. Der Zeitaufwand von ca. 6 Minuten pro Analyse macht den Einsatz im Massenscreening leider noch unmöglich [5].

Patienten mit nicht-klassischem 21-OHD können normale basale 17-OHP-Werte aufweisen. Morgens nüchtern erhobene 17-OHP-Werte von > 1,5 ng/ml (4,5 nmol/l) bei Kindern und > 2 ng/ml (6 nmol/l) bei Frauen während der Follikelphase erfordern eine weiterführende Diagnostik mittels ACTH-Test. Der Test kann unabhängig von der Zyklusphase zu jeder Tageszeit durchgeführt werden. Ein stimulierter 17-OHP-Wert > 15 ng/ml (45 nmol/l) nach 30 oder 60 Min. wird als diagnostisch gewertet.

Heterozygote Merkmalsträger zeigen stimulierte 17-OHP-Werte häufig < 10 ng/ml (30 nmol/l) im ACTH-Test. Sie sind typischerweise klinisch symptomfrei, wenn auch einige Studien einen hohen Anteil heterozygoter Merkmalsträger unter Kindern mit prämaturer Adrenarche beschreiben. Zeigt sich im ACTH-Test ein stimulierter 17-OHP-Wert zwischen 10 und 15 ng/ml (30–45 nmol/l), ist eine molekulargenetische Untersuchung des CYP21-Gens zu empfehlen, um zwischen heterozygoten Merkmalsträgern und Patienten mit nichtklassischem AGS zu differenzieren. Typischerweise zeigen Patienten mit lo-AGS Anstiege des 17-OHP im Synacthentest zwischen 10 und 100 ng/ml (30–300 nmol/l). Häufig kann auch die Suppression der Nebennierenrinde durch die Gabe von Dexamethason am Vorabend der ACTH-Stimulation die Aussagekraft des Tests verbessern [8]. Anstiege des 17-OHP > 100 ng/ml (300 nmol/l) gelten als beweisend für ein klassisches AGS.

Konservative Therapie

Die Standardtherapie des klassischen 21-OHD-AGS besteht in einer lebenslangen Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden (Tab. 1). Ziele der Therapie sind

1. der lebensnotwendige Ersatz der fehlenden Glukokortikoide,
2. die Aufrechterhaltung der Elektrolytbalance mit Normalisierung der Plasma-Renin-Aktivität und
3. die Verhinderung der Hyperandrogenämie ohne vollständige Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse.

Die angestrebten Serumspiegel von 17-Hydroxyprogesteron unter Therapie sollten frühmorgens vor Einnahme der Medikation zwischen 4 und 12 ng/ml (12–36 nmol/l) liegen [6].

Die physiologische Kortisolsekretion beträgt ca. 6 mg/m²/Tag. Um eine ausreichende Suppression der Androgenproduktion zu erzielen, sind bei Patienten mit AGS jedoch supraphysiologische Dosierungen von Hydrokortison zwischen 12 und 18 mg/m²/Tag, üblicherweise in 3 Einzeldosen, erforderlich. Die Ursache hierfür liegt darin, dass der bereits pränatal bestehende Glukokortikoidmangel die postnatale Sensitivität des negativen Feedbacks von Kortisol auf die Ausschüttung von CRH und ACTH vermindert und zudem mit der verfügbaren Hydrokortisonpräparation ($t_{½}$ ca. 110 Min.) die physiologische pulsatile Ausschüttung von Kortisol nicht erzielt werden kann [6].

Die supraphysiologische Dosierung birgt jedoch die Gefahr eines iatrogenen Cushing-Syndroms. Ein vielversprechender therapeutischer Ansatz zur Verbesserung dieses Problems besteht neuerdings in der Entwicklung einer neuen 2-Phasen-Präparation von Hydrokortison, die als Einzeldosis 1× täglich p. o. verabreicht werden kann [9]. In einer anderen, derzeit laufenden Studie wird eine Erweiterung der Standardtherapie

Tabelle 1: Therapie des AGS (21-Hydroxylasemangel)

Therapie bei Diagnosestellung (Neugeborenenperiode)	
Mit schwerer Entgleisung (Diagnosestellung durch Salzverlustkrise)	
– Hydrokortison 5–10 mg i. v./i. m.	
– Bei schwerem Schock: Volumenbolus 20 ml/kg kristalloide Lösung	
– Anschließend 25 mg in 24 Stunden in 3–4 Einzeldosen oder Hydrokortison 100 mg/m² über 24 Stunden als Dauerinfusion	
– Glukose 10 % mit NaCl 80 mmol/l oder NaCl 0,9 %	
– Tag 2 und 3 Therapie wie unter Punkt „Milde (Elektrolyt-) Entgleisung"	
Milde (Elektrolyt-) Entgleisung (Diagnose durch Screening)	
– Hydrokortison 20–30 mg/m²/Tag in 3 Dosen p. o.	
– 9α-Fludrokortison 100 µg/Tag	
– NaCl 3 mmol/kg/Tag (0,5 g/kg/Tag) in 3–6 Dosen	
Erhaltungstherapie	
– Hydrokortison 10–18 mg/m²/Tag in 3 Dosen p. o.	
– 9α-Fludrokortison 100–200 µg/Tag	
– Während der ersten 6–24 Monate zusätzlich NaCl 3 mmol/kg/Tag (0,5 g/kg/Tag) bzw. je nach Elektrolytwerten	
– Auch bei Patienten mit einfach virilisierendem AGS wird die Zugabe von 9α-Fludrokortison empfohlen, da dadurch eine gute Therapiesteuerung mit geringerer Hydrokortisondosis ermöglicht wird (geringeres Risiko für Adipositas, Knochenalterakzeleration und Wachstumsstörung)	
Stressdosis	
– Bei Fieber > 38 °C: Dosis von Hydrokortison verdoppeln	
– Bei Fieber > 39 °C: Dosis von Hydrokortison verdreifachen	
– Bei Erbrechen und Verschlechterung des klinischen Zustandes: Stationäre Aufnahme zur i. v. Therapie	
Akute Entgleisung unter Therapie/unklare Bewusstseinstrübung/Operationen/schweres Trauma/Intensivtherapie	
– < 3 Jahre: 25 mg Hydrokortison i. v./i. m. – 3–12 Jahre: 50 mg Hydrokortison i. v./i. m. – > 12 Jahre: 100 mg Hydrokortison i. v./i. m.	Anschließend Hydrokortison 100 mg/m²/Tag als Dauerinfusion

Hydrokortison hat auch eine mineralokortikoide Wirkung (Faktor: ca. 0,8), daher ist die Gabe bzw. eine Erhöhung von 9α-Fludrokortison nicht erforderlich (Gefahr der Hypertonie). Falls erforderlich Elektrolytkorrektur *per infusionem*.
Jeder Patient mit einem klassischen AGS muss immer eine Notfallkarte mit sich tragen!

(Hydrokortison und 9α-Fludrokortison) um einen Androgenrezeptorantagonisten (Flutamid) und einen Aromatasehemmer (Testolacton) untersucht. Durch die Reduktion der täglichen Hydrokortisondosis unter gleichzeitiger Antagonisierung der in der Folge höheren Androgenspiegel sollen Wachstum, Knochenreifung, Pubertätsentwicklung und Erwachsenengröße verbessert werden [6, 7]. Weitere Therapieansätze zur Verbesserung der Endgröße von Patienten mit AGS umfassen den Einsatz von „Gonadotropin-releasing hormone"-Antagonisten (Leuprorelin) zur Verzögerung der zentral gesteuerten Pubertätsentwicklung, entweder alleine oder in Kombination mit rekombinantem Wachstumshormon, zusätzlich zur Standardtherapie [5, 6]. Der unterstützende Einsatz von Metformin kann helfen, die ovarielle und adrenale Androgenproduktion zu vermindern, die Insulinsensitivität zu erhöhen und somit Zyklusstörungen bei Patientinnen mit polyzystischen Ovarien und metabolische Störungen zu behandeln. Schließlich werden in jüngerer Vergangenheit auch noch CRH-Antagonisten erfolgreich im Tierexperiment getestet. Alle angeführten neuen Therapiestrategien bedürfen noch einer langfristigen Überprüfung und sollten daher nur in kontrollierten Studien zum Einsatz kommen.

Der Einsatz von Glukokortikoiden mit längerer Halbwertszeit (Prednisolon, Dexamethason) wird für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit AGS aufgrund der schlechteren Steuerbarkeit (Gefahr eines iatrogenen Cushing-Syndroms) generell eher nicht empfohlen [10]. In Studien, die eine allgemein angenommene, ca. 5-fache Potenz von Prednisolon bzw. ca. 30-fache Potenz von Dexamethason als Grundlage der Äquivalenzdosisberechnung verwendeten, konnte zudem eine signifikant negative Beeinflussung des Wachstums nachgewiesen werden. In rezenten Studien hingegen, die eine deutliche höhere 15-fache Potenz von Prednisolon bzw. 70–100-fache Potenz von Dexamethason im Vergleich zu Hydrokortison verwendeten, zeigte sich kein negativer Effekt auf das Wachstum der Studienteilnehmer [11, 12].

Die Notwendigkeit zur Verbesserung der etablierten AGS-Therapie wird bei Untersuchung des Wachstumsverlaufs und der erzielten Erwachsenengröße von Patienten mit AGS augenscheinlich [13]. Patienten mit sw-AGS zeigen ein beeinträchtigtes Wachstum in den ersten 3 Lebensjahren, anschließend bis zur Pubertät ein normales Wachstum. Die höchste Wachstumsgeschwindigkeit ist vergleichbar zur Normalbevölkerung, tritt jedoch deutlich früher auf. Als Folge dieses Verlaufs ist die erzielte Endgröße reduziert und liegt unterhalb der genetischen Zielgröße. In der Gruppe der Patienten mit sw-AGS zeigen Knaben im Alter von 3 Jahren und Mädchen im Alter von ca. 7 Jahren eine deutliche Akzeleration des Knochenalters unter Substitution. Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen eine Übersubstitution in den ersten 2–3 Lebensjahren vermuten. Die sensibelsten Phasen in der Therapie sind in der Altersgruppe von ca. 3 Jahren, von ca. 7–8 Jahren und während der Pubertät.

Besonders während der Pubertät ist die Steuerung der Therapie und Suppression der Androgenproduktion schwierig. Ursächlich sind neben Complianceproblemen eine veränderte Pharmakokinetik von Kortisol und eine gesteigerte adrenale Androgenproduktion (beides über erhöhte Wachstumshormon- und IGF-1-Werte). In einem kürzlich publizierten Fallbericht einer englischen Arbeitsgruppe konnte bei einem Patienten nur unter kontinuierlicher s. c. Infusion von Hydrokortison mit einer Insulinpumpe eine zufriedenstellende Einstellung erzielt werden [14].

In Ausnahmefällen kann bei therapierefraktären Patienten ab dem Adoleszentenalter die bilaterale (laparoskopische) Adrenalektomie eine definitive Therapieform darstellen [15].

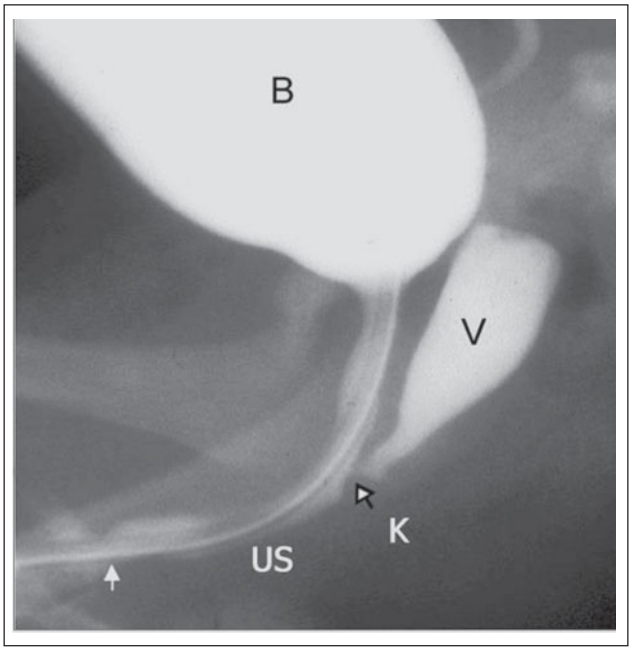

Abbildung 3: Genitographie mit Darstellung der Blase (B), Vagina (V), des Konfluens (K) und des urogenitalen Sinus (US). Weißer Pfeil: Meatus externus. Mit freundlicher Genehmigung von Dr. I. Gassner, Kinderklinik Innsbruck.

Chirurgische Therapie

Das AGS ist die häufigste Form des 46,XX-DSD („disorder of sexual development"), vormals als „Pseudohermaphroditismus femininus" bezeichnet. Dennoch werden die einzelnen Aspekte der chirurgischen Korrektur, wie Operationszeitpunkt und -technik unverändert kontroversiell diskutiert. Unbestritten sollte die operative Korrektur jedoch nur an einem spezialisierten Zentrum mit entsprechenden Fallzahlen durchgeführt werden.

Die Virilisierung des äußeren Genitales umfasst die Klitorishypertrophie, die inneren wie äußeren Labien mit partieller dorsaler Fusion, sowie den „hypospadischen", nach distal oder perineal dislozierten Meatus. Dieser Meatus entspricht dem distalen Endpunkt des persistierenden Sinus urogenitalis, der gemeinsamen Endstrecke von Urethra und Vagina. Die Vereinigung von Vagina und Urethra kann sehr proximal (Sphinkterbereich) erfolgt sein („hohe Konfluenz"), hier findet man einen sehr langen gemeinsamen Sinus urogenitalis (SU), oder sehr distal (unterhalb des Sphinkters) liegen („tiefe Konfluenz"), d. h. es findet sich eine sehr kurze gemeinsame Endstrecke des SU.

Ziel der chirurgischen Therapie ist es, den Harn- vom Genitaltrakt zu trennen, damit sollte eine normale Miktion gewährleistet sein und ein adäquater vaginaler Introitus geformt werden. Die chirurgische Korrektur umfasst die Urethral- und Vaginalplastik, die Korrektur der Corporahypertrophie und die Labialplastik.

Präoperativ kann mit dem Ultraschall alleine eine adäquate anatomische Aussage sowohl über die Vagina als auch über den Urogenitalsinus in bis zu 90 % getroffen werden [16]. Für die Operationsplanung ist jedoch zusätzlich eine Genitographie mit Bestimmung der Länge des SU, d. h. der Strecke zwischen Vaginalöffnung und Perineum, unerlässlich (Abb. 3). Eine präoperative Zystoskopie wird im Rahmen des operativen Haupteingriffes durchgeführt.

Heute werden im Wesentlichen 2 Vorgehen akzeptiert:

a) „One-stage"-Versorgung aller 3 Operationsschritte bis zum 2. Lebensjahr mit eventueller, minimalinvasiver sekundärer Korrektur von kosmetisch/funktionellen Restpathologien peripubertär [17].
b) Primäre Versorgung der Klitorisplastik und Labienrekonstruktion im Säuglingsalter mit sekundärer Vaginalplastik vor allem bei hoher Konfluenz peripubertär [18] .

Im Gegensatz zu früheren Operationsempfehlungen wird heute nur mehr eine Corporaresektion durchgeführt. Für das Sexualempfinden ist eine intakte Glans (glans clitoridis) von wesentlicher Bedeutung, d. h. diese sollte inklusive des dorsalen Gefäßnervenbündels *in toto* erhalten werden [19]. Auch eine im oberen Normbereich befindliche Klitorisgröße wird heute primär nicht als Nachteil empfunden, eine so genannte „Klitorisreduktionsplastik" mit Verkleinerung der Glans ist somit nicht indiziert.

Aufgrund der geringen lokalen geweblichen Hormonstimulation in der präpubertären Latenzphase (ab dem 2. Lebensjahr) besteht die Gefahr einer relativen Stenosierung der vaginalen Anastomose zwischen Vaginalmukosa und Epidermis. Entsprechende Expertise vorausgesetzt, ist daher eine „One-stage"-Korrektur in den ersten 2 Lebensjahren zu empfehlen. Zudem interferieren späte Operationsstrategien (während der Pubertät) mit der sensiblen Phase der genitalen Identifikation bzw. der Bewusstwerdung der eigenen Sexualität sowie der Entwicklung des Selbstwertgefühls [20].

Beim überwiegenden Teil der mit einer „One-stage"-Operationsstrategie behandelten Patienten konnte eine normale physiologische, emotionale und sexuelle Entwicklung erzielt werden [21]. Neben korrekturbedürftiger Narbenbildung ist die Vaginalstenose mit 78 % die häufigste Spätkomplikation. Äußere wie innere Vernarbungen werden plastisch-chirurgisch nach Pubertätseintritt versorgt, da der hormonelle Stimulus die lokale Wundheilung fördert und weitere Vernarbungen verhindert. Intermittierende wiederholte Dilatationen gelten, nicht zuletzt aufgrund der damit verbundenen psychischen Traumatisierung, heute als obsolet [22].

Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Relevanz für die Praxis

Dem adrenogenitalen Syndrom liegen autosomal rezessiv vererbte Enzymdefekte der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde zugrunde. Der bereits intrauterin bestehende, angeborene Mangel an Kortisol führt auch zu einer gestörten Entwicklung des Nebennierenmarks und somit zu einem Katecholaminmangel – vorwiegend Adrenalin –, der für das gehäufte Auftreten von asymptomatischen Hypoglykämien bei Patienten mit AGS mitverantwortlich ist. Die Kombination von Glukokortikoidmangel, Hyperandrogenämie und Katecholaminmangel setzt Patienten mit AGS einem deutlich erhöhten Risiko aus, im Erwachsenenalter ein metabolisches Syndrom mit entsprechenden kardiovaskulären Komplikationen zu entwickeln.

Obwohl die medikamentöse Therapie des AGS mit Hydrokortison und 9α-Fludrokortison seit Jahrzehnten etabliert ist, zeigen Langzeitstudien an großen Patientengruppen unverändert eine Beeinträchtigung des Wachstums, der Knochenreifung und der Pubertätsentwicklung. Besonders im Alter zwischen 3 und 4 Jahren bzw. zwischen 7 und 8 Jahren wird häufig eine Akzeleration der Knochenreifung beobachtet, die die Erwachsenengröße der Patienten nachhaltig negativ beeinflusst. Alternative Therapiestrategien, wie der Einsatz von Hydrokortison-Retardpräparationen, die kontinuierliche subkutane Applikation von Hydrokortison mittels Insulinpumpe, der Einsatz von Glukokortikoiden mit längerer Halbwertszeit (Aprednisolon und Dexamethason) bereits im Kindesalter und Kombinationstherapien mit rekombinantem Wachstumshormon und/oder LHRH-Analoga werden derzeit in klinischen Studien überprüft.

Bei weiblichen Patienten mit deutlicher Virilisierung des äußeren Genitales (zumindest einem Prader-Stadium > 3) wird heute zumeist eine einzeitige operative Korrektur in den ersten 2 Lebensjahren (optimal im ersten Lebensjahr) an einem spezialisierten Zentrum durchgeführt. Die Pränataltherapie des AGS stellt nach internationalen Empfehlungen ein experimentelles Verfahren dar und sollte daher nur an einem darauf spezialisierten bzw. qualifizierten Zentrum im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen.

Danksagung

Die Ultraschall- und Röntgenbilder wurden dankenswerterweise von Dr. I. Gassner, Abteilung für Pädiatrische Radiologie, Medizinische Universität Innsbruck, zur Verfügung gestellt.

Literatur:

1. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartmann M, et al. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. Biochem Mol Med 1997; 62: 151–8.

2. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, et al. Isolated precocious pubarche: an approach. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 582–9.

3. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4133–60.

4. Merke D, Kabbani M. Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment. Paediatr Drugs 2001; 3: 599–611.

5. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hy-

droxylase deficiency. Rev Endocr Metab Disord 2007; 8: 349–63.

6. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005; 365: 2125–36.

7. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, et al. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med 2002; 136: 320–34.

8. Lejeune-Lenain C, Cantraine F, Dufrasnes M, et al. An improved method for the detection of heterozygosity of congenital virilizing adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 1980; 12: 525–35.

9. Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al. Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. Eur J Endocrinol 2009; 161: 119–30.

10. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al.; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 2002; 58: 188–95.

11. Rivkees SA. Dexamethasone therapy of congenital adrenal hyperplasia and the myth of the „growth toxic" glucocorticoid. Int J Pediatr Endocrinol 2010; 2010: 569–680.

12. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr 2003; 143: 402–5.

13. Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, et al.; MEWPE-CAH Study Group. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2001; 55: 161–71.

14. Bryan SM, Honour JW, Hindmarsh PC. Management of altered hydrocortisone pharmacokinetics in a boy with congenital adrenal hyperplasia using a continuous subcutaneous hydrocortisone infusion. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 3477-80.

15. Gmyrek GA, New MI, Sosa RE, et al. Bilateral laparoscopic adrenalectomy as a treatment for classic congenital adrenal hyperplasia attributable to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 2002; 109: e28.

16. Chertin B, Hadas-Halpern I, Fridmans A, et al. Transabdominal pelvic sonography in the preoperative evaluation of patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Ultrasound 2000; 28: 122–4.

17. De Jong TPVM, Boemers TML. Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. J Urol 1995; 154: 830–2.

18. Creighton SM. Feminizing genital surgery: what should be done and when? J Pediatr Adolesc Gynecol 2005; 18: 63–9.

19. Baskin LS. Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. J Pediatr Endocrinol Metab 2004; 17: 581–7.

20. Lean WL, Deshpande A, Hutson J, et al. Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. J Pediatr Surg 2005; 40: 1856–60.

21. Creighton SM, Minto CL, Steele SJ. Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminizing surgery for ambiguous genitalia done in childhood. Lancet 2001; 358: 124–5.

22. Rink RC, Kaefer M. Surgical management of intersexuality, cloacal malformation and other abnormalities of the genitalia in girls. In: Walsch PC, Vaughan E, Retik AB, et al (eds). Cambell's Urology. Saunders, Philadelphia, 2002; 2428–67.

Dr. med. Klaus Kapelari

Geboren 1966. Ab 1986 Medizinstudium an der Universität Innsbruck, 1993–1994 Dissertation, 1994 Promotion. Seit 1998 Leitung der Endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, 2002 Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde. 2007 Facharzt für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Seit 2009 stationsführender Oberarzt an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Innsbruck.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**